

Novel azido erythromycin crystal and the prepn. method thereof

Patent number: CN1093370
Publication date: 1994-10-12
Inventor: QUANLAI SONG (CN); MAOHUA HUANG (CN);
JIAXIANG SHEN (CN)
Applicant: JICAI MEDICINE RESEARCH INST B (CN)
Classification:
- international: C07H17/08; C07H1/06
- european:
Application number: CN19930120880 19931210
Priority number(s): CN19930120880 19931210

Report a data error here

Abstract of CN1093370

This invention refers to a new crystal of Aqi erythromycin and its preparation method.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 93120880.7

[51] Int. Cl.³

C07H 17/08

[43] 公开日 1994 年 10 月 12 日

[22] 申请日 93.12.10

[71] 申请人 北京市益才医药研究所

地址 100083 北京市海淀区学院路38号

[72] 发明人 宋金荣 贾茂华 沈文祥

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 唐伟杰

C07H 1/06

说明书页数:

附图页数:

[54] 发明名称 一种新的阿齐红霉素结晶及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种新的阿齐红霉素结晶及其制备方法。

(BJ)第 1456 号

—155—

END ORIGINAL

权 利 要 求 书

1. 一种阿齐红霉素结晶,其特征在于,该结晶为短柱状。
2. 制备权利要求1要求的阿齐红霉素结晶的方法,该方法包括:将阿齐红霉素一水合物于水溶性有机溶剂和水中结晶。
3. 权利要求2的方法,其中权利要求1的阿齐红素结晶是从阿齐红霉素一水合物在水溶性有机溶剂和水的混合物中结晶得到的。
4. 权利要求2的方法,其中权利要求1的阿齐红素结晶是将阿齐红霉素一水合物先溶于水溶性有机溶剂,然后再于水中结晶得到的。
5. 权利要求3或4的方法,其中阿齐红霉素一水合物:水溶性有机性溶剂:水的摩尔比为1:10—15:30—1500。
6. 权利要求2的方法,其中水溶性有机溶剂选自:甲醇、丙酮、*N,N*-二甲基甲酰胺,*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、环丁砷、六甲基磷酰胺、乙腈。二氧六环、乙二醇、二甲醚、哌啶或它们的混合物。
7. 权利要求6的方法,其中水溶性有机溶剂选自:丙酮。
8. 权利要求1的阿齐红霉素结晶用于制备药物制剂的方法,其包括将权利要求1的阿齐红霉素结晶直接与药用载体或贮形

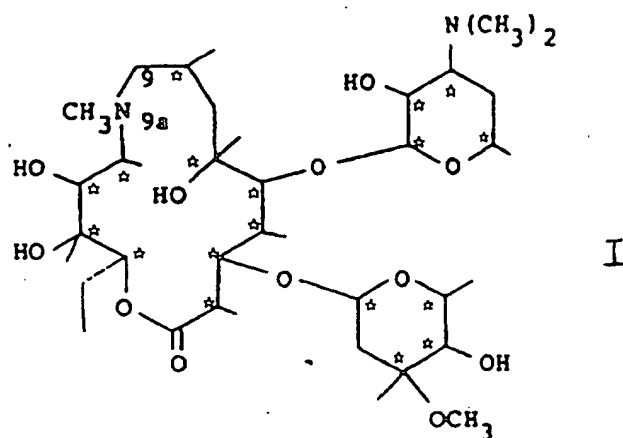
剂混合制成常规药物制剂。

说明书

一种新的阿齐红霉素结晶及其制备方法

本发明涉及一种新的阿齐红霉素结晶、其制备方法及其用于制备药物制剂的用途。更具体讲,本发明涉及的是一种具有优良流动性和稳定性的阿齐红霉素短柱状结晶,该结晶的制备方法及其用于制备药物制剂的用途。

阿齐红霉素(化学名称为:9-脱氧-9 α -氧杂-9 α -甲基-9 α -高红霉素 A) 衍生于红霉素 A, 其是一种广谱抗生素。阿齐红霉素与红霉素相比,其具有抗菌谱广,耐酸,利于口服,药物动力学特性理想等优点。阿齐红霉素结构如下面式 I 所示:



式 I 的阿齐红霉素是一已知化合物。美国专利 US. 4,474,768 和 US 专利 4,517,359 披露了一种制备阿齐红霉素一水合物的方法,但由于阿齐红霉素一水合物的吸湿性,使其在制剂中很不稳定,因而在临床应用中受到很大限制;欧洲专利 EPO,298,650 披露了一种较阿齐红霉素一水合物更稳定的阿齐红霉素二水合物及其制备方法。由该方法制备出的阿齐红霉素二水合物为粉状,不能直接用于制剂;另外,该方法所使用的四氢呋喃及 C_6-C_7 脂肪烃试剂较贵,四氢呋喃及 C_6-C_7 脂肪烃之间的沸点相差较小,溶剂回收困难,产品中的含水量不易控制。

本发明的目的是寻找一种具有更好流动性和稳定性的新的阿齐

红霉素结晶及其更简单、经济的制备方法。

本发明者经广泛深入地研究，出人意料地发现：将阿齐红霉素一水合物在水溶性有机溶剂和水的混合物中结晶，可得一种新的短柱状阿齐红霉素结晶，该结晶具有优良的流动性和稳定性，可直接用于药物的制剂中。本发明基于上述发现得以完成。

本发明的第一个目的是涉及一种新的阿齐红霉素结晶，结晶为短柱状结晶，其具有优良的流动性和稳定性，并可直接用于药物制剂的制备中。

更具体讲，本发明新的阿齐红霉素结晶含有4—6%的水，其具有如下X—射线衍射特征：

2-THETA	INT	d	I/IO
6.180	111.0	14.290	4
7.820	3292	11.296	11
9.800	29070	9.018	100
11.180	5050	7.908	17
12.420	3638	7.121	13
14.580	1936	6.071	7
15.300	3922	5.786	13
15.660	2262	5.654	8
17.060	2197	5.193	8

18.780	1909	4.721	7
19.000	2783	4.667	8
19.540	1909	4.539	7
19.820	2569	4.476	9
20.400	3600	4.350	12

其红外光谱特征如下:

IR(cm^{-1}): 3429(OH), 2969($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}-$), 1728($\text{C}=\text{O}$), 1459($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}-$), 1183($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1050($\text{C}-\text{OH}$, $-\text{C}-\text{O}-\text{D}$).

本发明新的阿齐红霉素结晶的稳定性实验将在后面的实施例中予以描述。

本发明第二个目的涉及的是制备本发明新的阿齐红霉素结晶的方法, 其包括: 将阿齐红霉素一水合物于水溶性有机溶剂和水的混合物中结晶。

更具体讲, 本发明的方法是将阿齐红霉素一水合物溶于热有机溶剂和水的混合物中, 然后缓慢冷却直到析出结晶, 或将阿齐红霉素一水合物溶于有机溶剂, 然后缓慢加水直至析出结晶。阿齐红霉素一水合物的溶解温度和本发明新的阿齐红霉素结晶的结晶温度并不关键, 一般自室温至溶剂沸点, 优选室温, 有机溶剂用量以能使阿齐红霉素一水合物全部溶解为准, 所用水的量以能使大部分结

(78%以上)析出为准,一般阿齐红霉素一水合物:有机溶剂:水(摩尔比)=1:10—15:30—1500。最后过滤结晶,并在室温真空干燥至水含量4—6%。

在本发明方法中使用的水溶性有机溶剂选自甲醇、丙醇、*N,N*-二甲基甲酰胺,*N,N*-二甲基乙酰胺,二甲基亚砷、环丁砜、六甲基磷酰胺,乙腈,二氧六环,乙二醇二甲醚,吡啶以及它们的混合物,其中优选丙酮。

本发明第三个目的涉及的是本发明新的阿齐红霉素结晶在制备药剂中的应用,其包括将本发明新的阿齐红霉素结晶直接用于制备抗生素制剂。

下面的实施例用于进一步描述本发明,但并不意味着本发明仅限于此。

一. 稳定性实验:

将本发明新的阿齐红霉素结晶(后面用A表示)于相对湿度20%和相对湿度90%下室温放置,分别在0,12,24,36,48,60和72小时检测结晶中水份的变化。于相同条件下,用EPO 298,650中的阿齐红霉素二水合物结晶(后面用B表示)做同样实验,结果见表1:

表1

本发明阿齐红霉素结晶(A)与EPO 298,650的阿齐红霉素二水合物结晶(B)的稳定性对比

表 1

本发明阿齐红霉素结晶(A)与 EPO 298, 650 的阿齐红霉素

二水合物结晶(B)的稳定性对比

时 间 (小时)	相对湿度 20%		相对湿度 90%	
	A 的水份 (%)	B 的水份 (%)	A 的水份 (%)	B 的水份 (%)
0	4.58	4.60	4.58	4.60
12	4.31	4.10	4.65	4.70
24	4.20	3.80	4.67	4.79
36	4.08	3.55	4.69	4.84
48	3.96	3.38	4.72	4.90
60	3.88	3.10	4.77	4.98
72	3.85	2.85	4.79	5.15

由上面表 1 中数据可明显看到:本发明的新的阿齐红霉素结晶在稳定性上明显优于 EPO 298,650 中的阿齐红霉素二水合物结晶。

二. 制备实施例

2.1. 本发明阿齐红霉素短柱状结晶的制备

将吸湿的阿齐红霉素一水合物(100g,水含量 2.5%,按美国专利 US. 4,474,768 制备)在 55℃ 下溶于 500ml 丙酮和 500ml 水的混合液中,1 小时内将所得混合物冷却至室温,于室温放置 5 小时析出结晶,滤集结晶,然后用丙酮/水(1/2)3×100ml 洗涤,20℃ 真空干燥至水份 4.6±0.2%,得呈短柱状的标题结晶 90.2g。

IR(KBr)(cm^{-1}): 3950, 3480, 2960, 1725, 1664, 1420, 1380, 1250, 1107, 1050, 803, 671。

$[\alpha]_D^{20} = -45.0^\circ\text{C} (C=2, \text{无水乙醇})$

元素分析:

理论值(%): C58.14, H9.77, N3.57;

实测值(%): C58.28, H9.80, N3.56。

2.2. 本发明阿齐红霉素短柱状结晶的制备

将吸湿的阿齐红霉素一水合物(100g,水含量 2.5%,按美国专利 US. 4,474,768 制备)在 20℃ 溶于 500ml 丙酮,在 1 小时内随搅拌往其中滴加 100ml 水。然后再缓慢搅拌 5 小时,析出结晶,滤集结

晶,用丙酮/水(1/3) $3 \times 100\text{ml}$ 洗涤, 25°C 真空干燥至水份($4.6 \pm 0.3\%$),得呈短柱状的标题结晶 97.2g 。该结晶的红外和元素分析数据同 2.1 中的。